

Niklas Sandler

FaT

Professori, luonnontieteiden ja tekniikan tiedekunta,
farmasian laitos, Åbo Akademi

Tuoko 3D-tulostus räätälöidyt lääkevalmisteet lähemmäs potilasta?

Lääketieteellisten ja farmaseuttisten 3D-tulostussovellusten määrä kasvaa tulevaisuudessa. Niiden odotetaan mullistavan terveydenhuoltoa. Onko potilas-kohtaisten lääkevalmisteiden tulostaminen järkevää ja realistista tulevaisuudessa?

Teknologia mahdollistaa jo nyt lääkevalmisteiden suunnittelun digitaalisesti tietokoneella. Digitaalinen informaatio siirtyy tietokoneelta tulostimelle, joka printtaa räätälöidyn lääkevalmisteiden tulevaisuuden visioissa nykyistä paljon lähempänä itse potilasta (**kuvio 1**). Sopivien apuaineiden ja lääkeaineiden joustava yhdistäminen sekä geometrisen rakenteen tarkka muotoilu mahdollistavat entistä hienostuneem-

pien ja kehittyneempien tuotteiden valmistamisen.

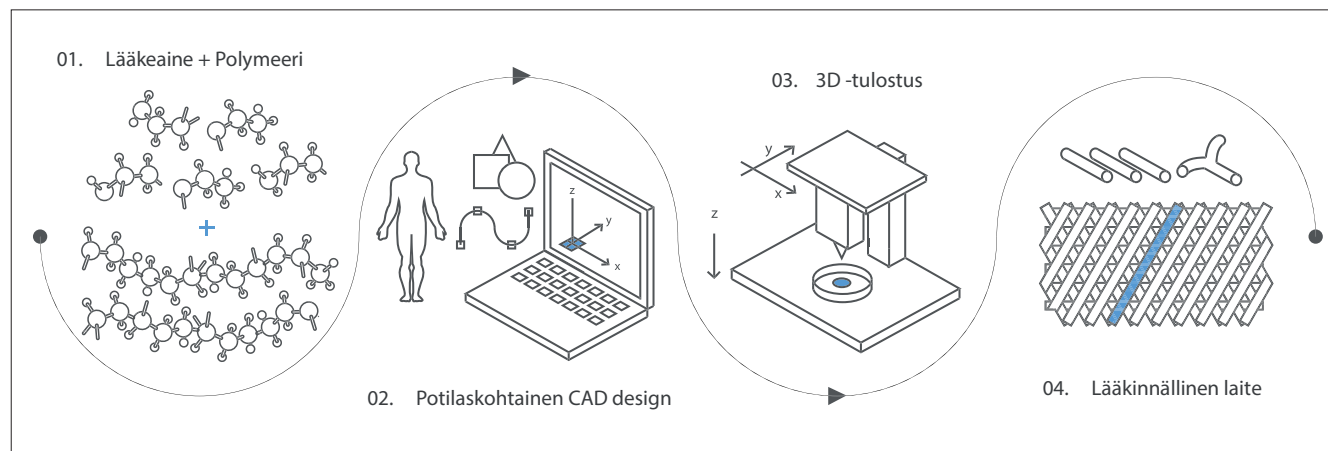
Nykyisillä 3D-sovelluksilla voidaan jo tulostaa kudoksia ja elimiä sekä räätälöityjä proteeseja anatomisten mallien valmistukseen. Lisäksi voidaan tulostaa implantteja lääkinnällisten laitteiden ja lääkevalmisteiden valmistuksen tarpeisiin. Bio- ja lääketulostuksen viimeaikainen kehitys luo uusia käytäntöjä ja konsepteja

erilaisten tuotteiden valmistukseen ja lääkehoitojen toteuttamiseen.

FDA hyväksyi tulostetun lääkkeen

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA myönsi vuonna 2015 myyntiluvan ensimmäiselle 3D-tulostustekniikalla valmistetulle lääkevalmisteelle. Kyseinen tulostusteknologia ei kuitenkaan ole uusi, vaan itse asiassa joukko vakiintuneita

Kuvio 1. Lääkevalmisteiden ja lääkinnällisten laitteiden 3D-tulostuksen vaiheet.



tekniikoita, jotka alun perin kehitettiin tuottamaan teknisiä prototyyppisiä eri tarpeisiin. Monia tulostustekniikoita onkin kehitetty ja tutkittu kiinteiden annostusmuotojen valmistamisessa laajasti viime vuosina. Materiaaleja voidaan yhdistellä parhaimmillaan joustavasti ja luoduilla rakenteilla on mahdollista kontrolloida lääkevalmisteen ominaisuuksia tarkasti aina lääkeaineen vapautumisesta lähtien.

Valmisteen tulostaminen on kehittyntä mutta haastavaa

3D-tulostusteknologioissa objekti (valmiste) konstruoidaan lisäämällä siihen valmistusmateriaaleja yksittäinen kerros kerrallaan. Näin ollen on mahdollista luoda monimutkaisia rakenteita, erilaisia valmisteen sisäisiä rakenteita, huokosia tai useiden materiaalien yhdistelmiä. Kerroksia tarvitaan tulostuksessa monta, minkä vuoksi laadukkaiden yksityiskohtien tuottaminen voi olla hankalaa ja valmistus hidasta. Ongelmia on tuolloin odotettavissa myös valmistusprosessin skaalautuvuudessa eli tuotantokapasiteetin lisäämisessä. Alan kirjallisuudessa kuvattujen esimerkkien perusteella tulostus toteutettaneenkin tulevaisuudessa modulaarisesti, eli hyödyntämällä laitteita, joissa on useita tulostuspäitä eri ainesosille, ja siten voidaan myös kasvattaa tuotantomääriä.

3D-teknikoita joka lähtöön

Usein oletetaan, että 3D-tulostus viittaa johonkin yksittäiseen teknologiaan. Tosiasiassa eri toimintaperiaatteella toimivia 3D-tulostusteknologioita on lukuisia. Tulostuksen lähtömateriaalit voivat olla kiinteitä, jauhemaisia, puolikiinteitä, suspensioita ja liuoksia. On siis selvää, että hyödynnettävän tulostusteknologian vaatimukset vaihtelevat suuresti.

Tulostustekniikoista suurta huomiota on saanut FDM-teknikka (Fused Deposition Modelling), jossa polymeeri (kiinteä polymeeri-lääkeaineseos) sulatetaan tulostuspäässä, ja valmiste tulostuu alustalle kerros kerrokselta. Lääkevalmisteen valmistuksessa voidaan käyttää myös niin sanottua jau-

hetulostusta, jolloin kappaleen valmistamiseen tarvitaan kaksi pääkomponenttia eli jauhe ja sidosaaine. Tulostus alkaa ohuen jauhepedin levittämisestä, ja sidosaainesta tulostetaan mustesuihkutulostuksella jauheeseen kerros kerrokselta.

Mustesuihkuteknologialla annostarkkuutta ja potilasturvallisuutta

Mustesuihkuteknologia on osoittautunut lupaavaksi erityisesti matala-annoksisten lääkevalmisteiden tulostuksessa. Pääpiirteenä on lääkainemusteen tulostus suussa sulaville kalvoille. Annostus on erittäin tarkkaa. Lisäksi mahdollista on tulostaa esimerkiksi yksilöllistä potilasinformaatiota lääkemuotoon. Hiljattain julkaistiin tutkimus, jossa haloperidolimustetta annosteltiin suussa sulavalle kalvolle QR-koodin muotoon. QR-koodin voi skannata esimerkiksi mobiililaitteella, ja se sisältää tietoa esimerkiksi lääkkeestä, lääkeannoksesta ja potilaasta. Lähestymistapa tuo mahdollisuuksia lääkkeen käytön seurantaan, jäljitettävyyteen ja lääkitysturvallisuuteen.

Mikä ohjaa muutosta?

Lääkkeiden 3D-tulostus voi tulevaisuudessa mahdollistaa joustavien annosvahuuksien ja lääkkeen vapautumisprofiilin räätälöinnin osana yksilöllistä lääkeshoidon toteutumista. Samalla lääkkeiden valmistusta voi hajauttaa ja muokata todennettua tarvetta vastavaksi (on-demand). Tällainen toimintaympäristö edellyttää kuitenkin vielä tekniikkaan ja sääntelyyn liittyvien kysymysten ratkaisemista. Valmistuslaitteiden tulee täyttää GMP-vaatimukset (Good Manufacturing Practice), laadunvalvonnan tulee olla organisoitua ja tuotteiden vapauttamisen ja jäljitettävyyden tulee vastata säädöksiä.

Hyötykö potilas?

3D-tulostetun lääkevalmisteen ensijainen hyöty voi olla huokoisen rakenteen mahdollistama nopeasti suussa tapahtuva hajoaminen. Tämä on etu nimenomaan silloin, kun lääkeaineen vaikutuksen toivotaan alkavan nopeasti

jo ruoansulatuskanavan alkupäässä (kohtauslääkitys). Kliininen näyttö tällaisen annostelumudon paremmuudesta ja potilashyödyistä puuttuu vielä.

Voisiko lääkevalmistuksen sitten tuoda lähemmäs potilasta esimerkiksi suoraan apteekkeihin? Jos lääkkeitä voidaan näin annostella tarkoituksenmukaisemmin ja luoda terveyshyötyä taloudellisesti kannattavalla tavalla, olisi tulostusteknologian käyttö perusteltua.

On epätodennäköistä, että 3D-tulostuksesta tulisi yleinen vaihtoehto lääkkeiden vakiintuneille massatuotantoprosesseille. Tulostustekniikat ovat kuitenkin todistaneet toimivuutensa. Ne voivat tuoda uudenlaisia mahdollisuuksia ainakin lääkkeiden prekliinisen kehitysvaiheen joustavaan annostelutarpeeseen ja useita erilaisen vapautumisprofiilin lääkeaineita sisältävien innovatiivisten lääkevalmisteiden kehitykseen. Hajautetusta lääkevalmistuksesta voivat hyötyä myös avoapteekit ja sairaala-apteekit ex tempore -valmistuksessa ja pandemioihin valmistaututtaessa. ●

KIRJALLISUUTTA

- Edinger M, ym. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing. *Int J Pharm.* 2018; 30; 536(1): 138–45.
- Hsiao W, ym. 3D printing of oral drugs: a new reality or hype? *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 15(1): 1–4.
- Sandler N, Preis, M. Printed drug-delivery systems for improved patient treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37(12): 1070–80.
- Vakili H, ym. Application of a handheld NIR spectrometer in prediction of drug content in inkjet printed orodispersible formulations containing prednisolone and levothyroxine. *Int J Pharm* 2017; 524(1–2): 414–23.

